

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 333/68, 333/38, 409/12, 333/78, 333/80, A61K 31/38</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/16521</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1998 (23.04.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05531</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Oktober 1997 (08.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 42 451.8 15. Oktober 1996 (15.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [CH/DE]; Bordenbergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödenmark (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Rechenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>
<p>(54) Title: AMINOTHIOPHENE CARBOXYLIC ACID AMIDES AND THE USE THEREOF AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: AMINOTHIOPHENCARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Aminothiophene carboxylic acid amides having formula (I) and their physiologically harmless salts, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A and n have the meaning given in claim 1, demonstrate phosphodiesterase V inhibition and can be used to treat cardiovascular diseases and in therapy for disturbances of potency.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Aminothiophencarbonsäureamide der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Therapie von Potenzstörungen eingesetzt werden.</p> <div data-bbox="714 1260 1315 1596"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

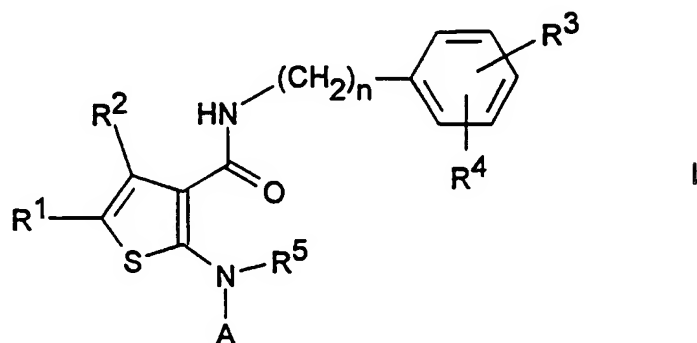
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## AMINOTHIOPHENCARBONSÄUREAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS PHOSPHODIESTERASE INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

$R^1, R^2$

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkynyl,  $CF_3$  oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq H$  ist,

20

$R^1$  und  $R^2$

zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$

jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $NH_2$  oder Hal,

$R^3$  und  $R^4$

zusammen auch  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

25

A, A'

jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

$R^5$

$-X-Y$ ,

30

X

CO, CS oder  $SO_2$ ,

Y

einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA,  $CONH_2$ ,  $CONAA'$ , CONHA, CN,  $NHSO_2A$ ,  $N(SO_2A)_2$  oder  $SO_2A$  substituierten gesättigten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen isocyclischen oder heterocyclischen Ring,

35

Hal F, Cl, Br oder I  
und  
5 n 0, 1, 2 oder 3  
bedeuten,  
10 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

15 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

20 Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.  
25 Pyrazolopyrimidone, die zur Behandlung von Potenzstörungen geeignet sind, sind z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 oder der WO  
30 94/28902 beschrieben sind.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

35 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem.

1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

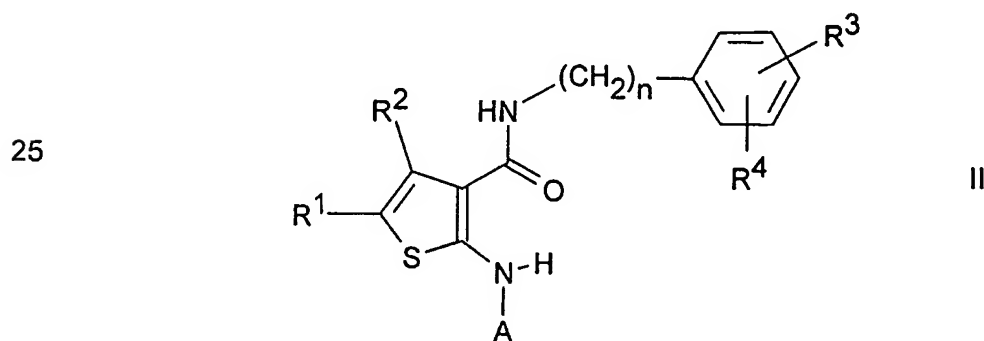
- 5 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz, und zur Therapie von Potenzstörungen.

- 10 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

- 15 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- 20 a) eine Verbindung der Formel II



- 30 worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $n$  die angegebenen Bedeutungen haben,

- 35 mit einer Verbindung der Formel III



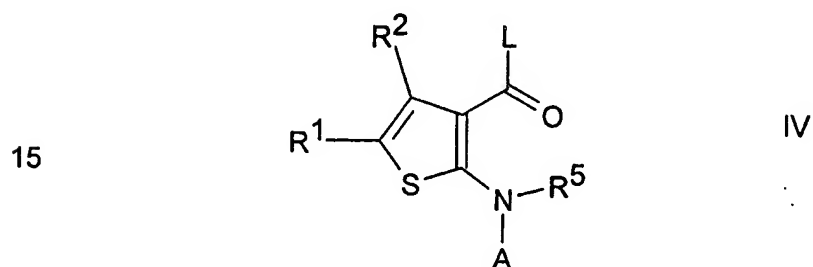
umsetzt,

worin  $R^5$  die angegebene Bedeutung hat und

5 L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

oder

10 b) eine Verbindung der Formel IV

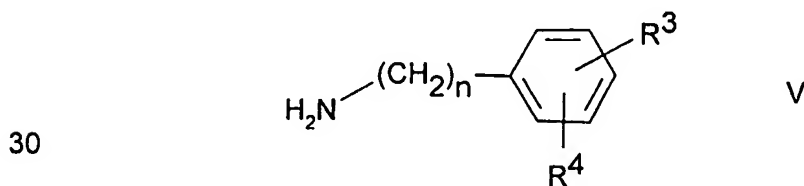


worin

20  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und A die angegebenen Bedeutungen haben,

und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,

25 mit einer Verbindung der Formel V



worin

$R^3$ ,  $R^4$  und n die angegebenen Bedeutungen haben,

35

umsetzt,

oder

- 5 c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$  in einen anderen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$  umwandelt, indem man einen Ester verseift oder eine Nitrogruppe reduziert,

und/oder daß man eine Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.

10

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, L und n die bei den Formeln I, II, III, IV und V angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

- 15 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

20 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl oder Isopentyl.

25 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

30 Von den Resten  $R^1$  und  $R^2$  steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten  $R^1$  und  $R^2$  auch zusammen bevorzugt Propylen, Butylen oder Pentylen.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

35 Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 1-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

Alkynyl steht vorzugsweise für Ethynyl, Propin-1-yl, ferner für Butin-1-, Butin-2-yl, Pentin-1-, Pentin-2- oder Pentin-3-yl.

- 5 Die Reste  $R^3$  und  $R^4$  können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, Alkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino wie z.B. Methylamino, Dialkylamino wie z.B. Dimethylamino, F, Cl, Br oder I oder zusammen Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

- 15 Der Rest Y ist vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CONHCH}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$  oder  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  substituiertes Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl oder Pyrazinyl.

- 25 Insbesondere bedeutet Y z.B. 4-Methoxycarbonylphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Methoxycarbonylcyclohexyl, 4-Carboxycyclohexyl, 4-Methylsulfonamidophenyl, 4-Methylsulfonamidocyclohexyl, 4-Aminocarbonylphenyl oder 4-Aminocarbonylcyclohexyl.

- 30 X bedeutet vorzugsweise CO, ferner auch CS oder  $\text{SO}_2$ .

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.



Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden

5 Teilformeln Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10	in Ia	Y	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONAA', CONHA, CN, NHSO <sub>2</sub> A, N(SO <sub>2</sub> A) <sub>2</sub> oder SO <sub>2</sub> A substituierten Phenyl- oder Cyclohexylring bedeutet;
15	in Ib	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> oder Hal,
			wobei mindestens einer der Reste R <sup>1</sup> oder R <sup>2</sup> immer ≠ H ist,
		R <sup>3</sup> und R <sup>4</sup>	zusammen -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -, -O-CH <sub>2</sub> -O- oder -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O,
20		X	CO,
		Y	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONAA', CONHA, CN, NHSO <sub>2</sub> A, N(SO <sub>2</sub> A) <sub>2</sub> oder SO <sub>2</sub> A substituierten Phenyl- oder Cyclohexylring und
25		n	1 bedeuten;
	in Ic	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, NO <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> oder Hal,
30			wobei mindestens einer der Reste R <sup>1</sup> oder R <sup>2</sup> immer ≠ H ist,
		R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO <sub>2</sub> , oder NH <sub>2</sub> ,
		X	CO,
35		Y	einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA, CONH <sub>2</sub> , CONAA', CONHA, CN,

- NHSO<sub>2</sub>A, N(SO<sub>2</sub>A)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>A substituierten Phenyl- oder Cyclohexylring und  
n 1 bedeuten;
- 5 in Id R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-O- oder  
-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  
X CO,  
Y einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  
10 COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONAA', CONHA, CN,  
NHSO<sub>2</sub>A, N(SO<sub>2</sub>A)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>A substituierten Phenyl- oder Cyclohexylring und  
n 1 bedeuten;
- 15 in Ie R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen,  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal, NO<sub>2</sub>,  
oder NH<sub>2</sub>,  
X CO,  
Y einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch  
20 COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONAA', CONHA, CN,  
NHSO<sub>2</sub>A, N(SO<sub>2</sub>A)<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>A substituierten Phenyl- oder Cyclohexylring und  
n 1 bedeuten.
- 25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von  
30 an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- 35 In den Verbindungen der Formeln II, III, IV und V haben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Amide der Formel II sind nach Houben-Weyl E6a, 320 aus Aldehyden bzw. Ketonen und substituierten Cyanacetamiden in Gegenwart von Schwefel erhältlich.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder

Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-  
methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylen-  
glykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide  
wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie  
Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie  
Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der  
genannten Lösungsmittel.

10

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man  
Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.  
Die Ausgangsverbindungen der Formel IV und V sind in der Regel be-  
kannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Me-  
thoden hergestellt werden.

15

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der  
Formel V erfolgt unter ähnlichen Bedingungen, betreffend die Reaktions-  
zeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Ver-  
bindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III beschrieben  
ist.

20

Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$   
und/oder  $R^4$  in einen anderen Rest  $R^3$  und/oder  $R^4$  umzuwandeln, z.B. in-  
dem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel  
oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol)  
zu Aminogruppen reduziert oder Cyangruppen zu COOH-Gruppen hydro-  
lysiert. COOH-Gruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Was-  
ser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° ver-  
seift werden.

25

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säure-  
chlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder  
substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lö-  
sungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer  
Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und  
+30°.

35

Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem fe-

sten, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- 5     Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.

- 10     Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

- 15     Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.
- 20     Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.
- 30

- 35     Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsge-

mäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Therapie von Potenzstörungen finden.

5 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für  
10 jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel  
20 und /oder durch Kristallisation.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$

25

#### Beispiel 1

30 Eine Lösung von 1,5 g 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid [erhältlich durch Umsetzung von Cyclohexanon mit N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-cyanoacetamid in Gegenwart von Schwefel] in 50 ml Dichlormethan und 2 ml Pyridin wird mit 1,0 g Methoxycarbonylbenzoylchlorid ("A") versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,3 g 4-{3-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester, F. 165°.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

- 5 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester, F. 138°;
- 10 mit 2-Amino-5,6-dimethyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5,6-dimethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester
- 15 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 20 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 25 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 30 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid  
4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 35 mit 2-Amino-5-propyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amid



4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-propyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

5 mit 2-Amino-5-isopropyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-yl-methyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-isopropyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

10 mit 2-Amino-5-butyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-butyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

15 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester

20 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester, F. 170°;

mit 2-Amino-5-isopropyl-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

25 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-isopropyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester, F. 170-172°;

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

30 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;

35 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;

- 5 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid  
4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;
- 10 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 15 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 20 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 25 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 30 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 35 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

- 5 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 10 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäuremethylester, F. 175°;
- 15 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 20 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 25 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 30 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäuremethylester;
- 35 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäuremethylester;

5 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäuremethylester;

10 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-  
amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäuremethylester;

15 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-  
amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäuremethylester;

20 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäuremethylester;

25 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3-  
nitrobenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

30 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäuremethylester;

35 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid

5

4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-carbamoyl}-benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid

10

4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl}-benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid

4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester;

15

mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäuremethylester;

20

mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;

25

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester;

30

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäuremethylester;

35

mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäuremethylester;

mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäuremethylester.

Beispiel 2

5

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid mit 4-Methoxycarbonyl-cyclohexancarbonsäurechlorid ("B") die Verbindung 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester, F. 173°.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

15

mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester, Öl;

20

mit 2-Amino-5,6-dimethyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5,6-dimethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

25

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

30

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

35

mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-  
thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

5 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-  
amid

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-  
ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester, Öl;

10 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-benzyl-  
amid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;

15 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclo-  
hexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

20 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclo-  
hexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

25 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

30 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-benzylamid

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclo-  
hexancarbonsäuremethylester;

35 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-  
4-methoxybenzyl)-amid

4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

- 5 mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 10 mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 15 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 20 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 25 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 30 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;



mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

5

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

10

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

15

mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

20

mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-amid  
4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

25

mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

30

mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid  
4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

35

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid

4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

5 mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-  
amid

4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

10 mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-  
amid

4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

15 mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(4-fluorbenzyl)-amid

4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

20 mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-(3-  
nitrobenzyl)-amid

4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid

25 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid

30 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäuremethylester;

mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-  
amid

35 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäuremethylester;

- mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 5
- mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-(3-nitrobenzyl)-amid  
4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 10
- mit 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-carbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 15
- mit 2-Amino-5-methyl-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 20
- mit 2-Amino-5-chlor-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 25
- mit 2-Amino-4,5-cyclopenteno-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]- cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 30
- mit 2-Amino-4,5-cyclohepteno-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]- cyclohexancarbonsäuremethylester;
- 35
- mit 2-Amino-5-ethyl-thiophen-3-carbonsäure-N-phenethylamid  
4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]- cyclohexancarbonsäuremethylester.

Beispiel 3

5 Eine Lösung von (Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-amin in Dichlormethan und 1,1 Äquivalenten Pyridin wird mit 4-(3-Chlorocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl)-benzoesäuremethylester versetzt und gerührt.

Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,3 g 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester, F. 165°.

Beispiel 4

15 Eine Lösung von 1,3 g 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäuremethylester, 100 ml Methanol und 30 ml 1N NaOH wird 4 Stunden bei 50° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure, F. 259-261°.

20

Analog erhält man durch Hydrolyse aus den in den Beispielen 1 und 2 erhaltenen Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

25 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure, Hydrat, F. > 270°;

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5,6-dimethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure, Natriumsalz, amorph;

30 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

35 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-  
thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 5 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-  
ylcarbamoyl}-benzoesäure, F. >270°;
- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-propyl-thiophen-2-  
ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 10 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-isopropyl-thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäure, F. >270°;
- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-butyl-thiophen-2-  
ylcarbamoyl}-benzoesäure, F. 245°;
- 15 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-benzoesäure;
- 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
benzoesäure;
- 20 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-isopropyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
benzoesäure, F. 275-277°;
- 25 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
benzoesäure;
- 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
benzoesäure;
- 30 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-  
benzoesäure;
- 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoe-  
säure;
- 35

- 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 5 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 10 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-  
thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-  
thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 15 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 20 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure, Hydrat, F. > 270°;
- 25 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 30 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 35

- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 5 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 10 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 15 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- 20 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 25 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 30 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-benzoesäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
benzoesäure;
- 35

- 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäure;
- 5 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäure;
- 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäure;
- 10 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäure;
- 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl]-benzoesäure;
- 15 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäure;
- 20 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure, F. 265°.
- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure, Natriumsalz, Dihydrat, F. 130°;
- 25 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5,6-dimethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 30 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 35 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;



- 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure, Natriumsalz, Trihydrat, F. 133°;
- 5      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 10      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure, F. 266°;
- 15      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 20      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 25      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 30      4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 35      4-[3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;

- 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-yl-carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 5      4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 10      4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl-carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 15      4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 20      4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 25      4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 30      4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 35      4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;

- 4-{3-[(4-Fluorbenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäure;
- 5      4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-  
2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäure;
- 10      4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 15      4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- 4-{3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-  
cyclohexancarbonsäure;
- 20      4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 25      4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclo-  
hexancarbonsäure;
- 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-chlor-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclo-  
hexancarbonsäure;
- 30      4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclopenteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;
- 35      4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-4,5-cyclohepteno-thiophen-2-yl-  
carbamoyl]-cyclohexancarbonsäure;

4-[3-(Phenethyl-carbamoyl)-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure.

5 Analog erhält man nachstehende Verbindungen

4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-isopropyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure, F. 198°;

10 4-[3-(Benzyl-carbamoyl)-5-propyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-benzoesäure, F. 268°;

4-[3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-isopropyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure, Natriumsalz, F. 240°.

15

#### Beispiel 5

Eine Lösung von 4-[3-[(3-Nitrobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure in Methanol wird in Gegenwart von Raney-Nickel hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingengt. Man erhält nach Umkristallisation 4-[3-[(3-Aminobenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-cyclohexancarbonsäure.

20

#### Beispiel 6

25

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid und 3-Nitrobenzoylchlorid die Verbindung 4-[3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl]-3-nitrobenzol.

30

Analog erhält man 4-[3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl]-3-nitrobenzol.

35 Analog Beispiel 5 erhält man durch katalytische Reduktion aus den 3-Nitro-derivaten die nachstehenden Verbindungen

4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-3-aminobenzol und

5 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl  
carbamoyl}-3-aminobenzol.

Durch Umsetzung mit äquivalenten Mengen Methylsulfonylchlorid und Py-  
ridin in Dichlormethan erhält man

10 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-  
benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-3-methylsulfonamidobenzol und

15 4-{3-[(3,4-Dimethoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-yl  
carbamoyl}-3-methylsulfonamidobenzol.

20 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### **Beispiel A: Injektionsgläser**

25 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatrium-  
hydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-  
säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt,  
unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes In-  
jektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel B: Suppositorien**

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkal-  
ten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

#### Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

#### Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Beispiel I: Inhalations-Spray**

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.

5 Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

10

15

20

25

30

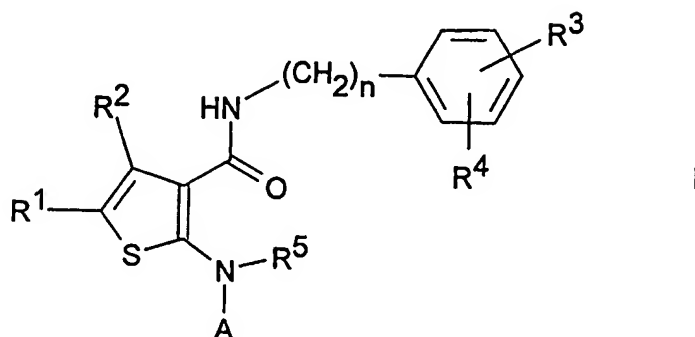
35

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

$R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Alkenyl, Alkyl,  $CF_3$  oder Hal, wobei einer der Reste  $R^1$  oder  $R^2$  immer  $\neq$  H ist,

20

$R^1$  und  $R^2$  zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

$R^3, R^4$  jeweils unabhängig voneinander H, A, OA,  $NO_2$ ,  $NH_2$  oder Hal,

25

$R^3$  und  $R^4$  zusammen auch  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$  oder  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,

A, A' jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

30

$R^5$   $-X-Y$ ,

X CO, CS oder  $SO_2$ ,

35

Y einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch COOH, COOA,  $CONH_2$ ,  $CONAA'$ , CONHA, CN,  $NHSO_2A$ ,  $N(SO_2A)_2$  oder  $SO_2A$  substituierten gesättig-



39

ten oder ungesättigten 5-7-gliedrigen isocyclischen oder heterocyclischen Ring,

5 Hal F, Cl, Br oder I

und

n 0, 1, 2 oder 3

10 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

15 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

(a) 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

20

(b) 4-{3-(Benzylcarbamoyl)-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

(c) 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

25

(d) 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;

(e) 4-{3-[(Benzo[1,3]-dioxol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

30

(f) 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

35

(g) 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;

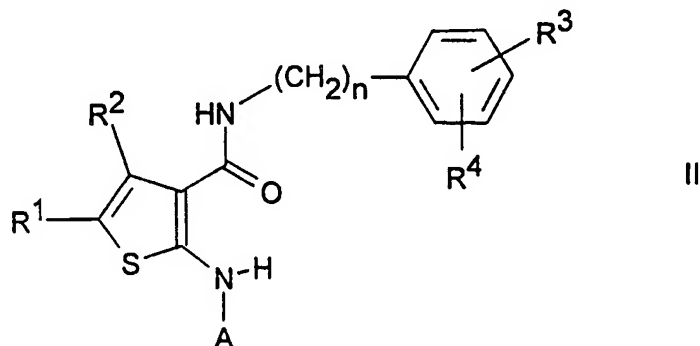
- (h) 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-ethyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-benzoesäure;
- (i) 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure;
- (k) 4-{3-[(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-carbamoyl]-5-methyl-thiophen-2-ylcarbamoyl}-cyclohexancarbonsäure

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $n$  die angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III



umsetzt,

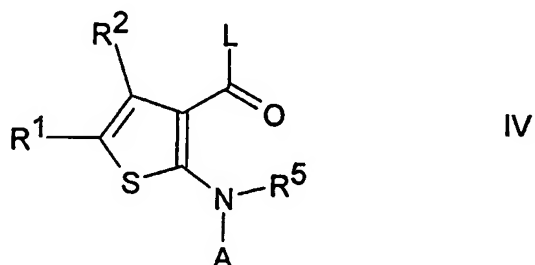
41

worin  $R^5$  die angegebene Bedeutung hat und  
 L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe be-  
 deutet,

5 oder

b) eine Verbindung der Formel IV

10



15

worin

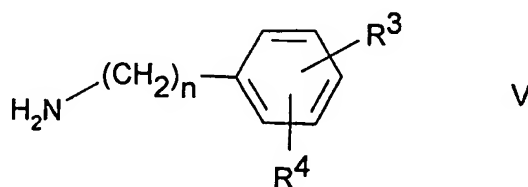
$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und A die angegebenen Bedeutungen haben,

20

und L Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe  
 bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel V

25



worin

30

$R^3$ ,  $R^4$  und n die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

35

oder

- c) in einer Verbindung der Formel I einen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$  in einen anderen Rest  $R^3$ ,  $R^4$  und/oder  $R^5$  umwandelt, indem man einen Ester verseift oder eine Nitrogruppe reduziert,
- 5 und/oder daß man eine saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer Salze überführt.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 15 5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 20 6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Therapie von Potenzstörungen .
- 25 7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 30 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. J. Application No  
PCT/EP 97/05531

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D333/68 C07D333/38 C07D409/12 C07D333/78 C07D333/80  
A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUSSEIN F. ZOHDY ET. AL.: "Convenient heterocyclisation reactions with ethyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate." JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, no. 10, October 1996,(10.10.96) pages 440-1, XP002055001 see page 441, Schema 2, compound nr.17b	1,3
A	EP 0 685 475 A (BAYER) 6 December 1995 (06.12.95) see claims; examples	1-9
A	EP 0 623 607 A (BAYER) 9 November 1994 (09.11.94) see claims; examples	1-9
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 1998

Date of mailing of the international search report

20.02.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 eponi  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No  
PCT/EP 97/05531

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE & FRENCH) 3 January 1990 (03.01.90) see the whole document	1-9
A	DE 42 30 755 A (SCHERING) 17 March 1994 (17.03.94) see the whole document	1-9
A	--- F. SAUTER ET. AL. : "Neue Derivate der 2-Acylamino-thiophen (und benzo[b]thiophen)-3-carbonsäure sowie des ([1]Benzo-)thieno[2,3-d]- pyrimidin-4-ons." MONATSSCHRIFT DER CHEMIE, vol. 107, no. 3, March 1976, (03.03.76) pages 669-73, XP002055002 see the whole document -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 97/05531

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0685475 A	06-12-95	CA 2150300 A	01-12-95
		JP 7330751 A	19-12-95
		US 5622989 A	22-04-97
-----			
EP 623607 A	09-11-94	AU 678814 B	12-06-97
		AU 6055894 A	10-11-94
		CA 2122788 A	07-11-94
		CN 1097749 A	25-01-95
		CZ 9401129 A	16-11-94
		FI 942049 A	07-11-94
		HU 67847 A	29-05-95
		JP 6329652 A	29-11-94
		NO 941662 A	07-11-94
		NZ 260445 A	28-08-95
		SK 53194 A	08-02-95
		US 5504213 A	02-04-96
		ZA 9403100 A	09-01-95
-----			
EP 349239 A	03-01-90	AU 614389 B	29-08-91
		AU 3709989 A	04-01-90
		DE 68913831 D	21-04-94
		DE 68913831 T	30-06-94
		DK 322889 A	02-01-90
		JP 2056484 A	26-02-90
		PT 91042 B	30-12-94
		US 5075310 A	24-12-91
-----			
DE 4230755 A	17-03-94	WO 9406423 A	31-03-94
		EP 0660711 A	05-07-95
		JP 8501538 T	20-02-96
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. es Aktenzeichen

PCT/EP 97/05531

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D333/68 C07D333/38 C07D409/12 C07D333/78 C07D333/80  
A61K31/38

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HUSSEIN F. ZOHDİ ET. AL.: "Convenient heterocyclisation reactions with ethyl 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylate." JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSIS, Nr. 10, Oktober 1996, Seiten 440-1, XP002055001 siehe Seite 441, Schema 2, Verbindung nr.17b	1,3
A	EP 0 685 475 A (BAYER) 6.Dezember 1995 siehe Ansprüche; Beispiele	1-9
A	EP 0 623 607 A (BAYER) 9.November 1994 siehe Ansprüche; Beispiele	1-9
	---	
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Februar 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.02.98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Helps, I



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. res. Aktenzeichen

PCT/EP 97/05531

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 349 239 A (SMITH KLINE & FRENCH) 3. Januar 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-9
A	DE 42 30 755 A (SCHERING) 17. März 1994 siehe das ganze Dokument ---	1-9
A	F. SAUTER ET. AL. : "Neue Derivate der 2-Acylamino-thiophen (und benzo[b]thiophen)-3-carbonsäure sowie des ([1]Benzo-)thieno[2,3-d]- pyrimidin-4-ons." MONATSSCHRIFT DER CHEMIE, Bd. 107, Nr. 3, März 1976, Seiten 669-73, XP002055002 siehe das ganze Dokument -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/05531

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0685475 A	06-12-95	CA 2150300 A	01-12-95
		JP 7330751 A	19-12-95
		US 5622989 A	22-04-97
-----			
EP 623607 A	09-11-94	AU 678814 B	12-06-97
		AU 6055894 A	10-11-94
		CA 2122788 A	07-11-94
		CN 1097749 A	25-01-95
		CZ 9401129 A	16-11-94
		FI 942049 A	07-11-94
		HU 67847 A	29-05-95
		JP 6329652 A	29-11-94
		NO 941662 A	07-11-94
		NZ 260445 A	28-08-95
		SK 53194 A	08-02-95
		US 5504213 A	02-04-96
		ZA 9403100 A	09-01-95
-----			
EP 349239 A	03-01-90	AU 614389 B	29-08-91
		AU 3709989 A	04-01-90
		DE 68913831 D	21-04-94
		DE 68913831 T	30-06-94
		DK 322889 A	02-01-90
		JP 2056484 A	26-02-90
		PT 91042 B	30-12-94
		US 5075310 A	24-12-91
-----			
DE 4230755 A	17-03-94	WO 9406423 A	31-03-94
		EP 0660711 A	05-07-95
		JP 8501538 T	20-02-96
-----			